

**NEW SULFONAMIDE DERIVATIVE AND MEDICINE****Publication number:** JP11147873**Publication date:** 1999-06-02**Inventor:** ANAMI HIDEKI; OKAMOTO YOSHINORI; MORIHIRA KOICHIRO; YONETOKU YASUHIRO; TERAJ YOSHIYA; TAKEUCHI MAKOTO**Applicant:** YAMANOUCI PHARMA CO LTD**Classification:**

**- International:** C07D239/47; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/401; A61K31/42; A61K31/423; A61K31/425; A61K31/426; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/445; A61K31/496; A61K31/505; A61K31/55; A61P1/00; A61P1/16; A61P3/08; A61P9/00; A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/28; A61P37/00; A61P43/00; C07C311/51; C07D213/81; C07D263/56; C07D277/24; C07D417/14; C07D487/04; C07K5/083; C07C311/51; C07D239/00; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/401; A61K31/42; A61K31/423; A61K31/425; A61K31/426; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/445; A61K31/496; A61K31/505; A61K31/55; A61P1/00; A61P3/00; A61P9/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P37/00; A61P43/00; C07C311/00; C07D213/00; C07D263/00; C07D277/00; C07D417/00; C07D487/00; C07K5/00; C07C311/00; (IPC-1-7); C07C311/51; C07D213/81; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/42; A61K31/425; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/505; A61K31/55; C07D239/47; C07D263/56; C07D277/24; C07D417/14; C07D487/04; C07K5/083

**- European:****Application number:** JP19970312505 19971113**Priority number(s):** JP19970312505 19971113

Report a data error here

**Abstract of JP11147873**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new alkyl-substituted glycine derivative useful for chronic rheumatoid arthritis, phrenitis, inflammatory intestinal diseases, pancreatitis, psoriasis and the like as an IL-1 & beta -converting enzyme inhibitor. **SOLUTION:** The compound of formula I [R1 is R11 -B-CO (R11 is H or the like; B is a lower alkylene or the like) or the like; AA is a (substituted) &alpha -amino acid residue or a group of formula II; (n) is 0-3; the ring D is an aryl or the like; R2 is H, a heteroaryl or the like; R3 is H or the like}. For example, (3S)-N- methanesulfonyl-3-( 1-[N-(2-naphthoyl)-L-valyl]-L-propyl)amino)-4-oxobutanamide, is obtained, for example, for example, by reacting a compound of formula III (aa is a residue except a carboxyl group among groups defined by AA) with a compound of formula IV (Rx is a hydroxy-protecting group; Ry is a carboxy-protecting group), imidating the reaction product, and subsequently amidating the obtained compound of formula V with a compound of the formula; H2 NSO2 R3 .

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

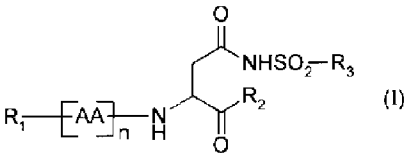
(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 213/81		C 0 7 D 213/81	
A 6 1 K 31/18	A C S	A 6 1 K 31/18	A C S
31/40	A B A	31/40	A B A
31/42	A C J	31/42	A C J
31/425	A D A	31/425	A D A
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 16 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平9-312505	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
(22) 出願日	平成 9 年 (1997) 11 月 13 日	(72) 発明者	阿南 秀基 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
		(72) 発明者	岡本 芳典 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
		(72) 発明者	森平 浩一郎 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外 2 名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規スルホンアミド誘導体及び医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 I C E 阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、肺炎などに有用な新規アルキル置換グリシン誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分とする医薬の提供。

【解決手段】 下記一般式 ( I ) で示される新規スルホンアミド誘導体又はその塩また、それらを有効成分とする医薬。



\* (式中、  
R<sub>1</sub> : R<sub>11</sub> - B - C O - 又は R<sub>11</sub> - B - S O<sub>2</sub> - 基  
R<sub>11</sub> : 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基  
B : 低級アルキレン、低級アルケニレン、-低級アルキレン- O -、又は-低級アルケニレン- O - 基

n : 0 - 3 の整数

D 環 : アリール、シクロアルカン、又は、飽和或いは不飽和ヘテロ環

A A : 置換されていてもよい α - アミノ酸残基、又は

で示される基

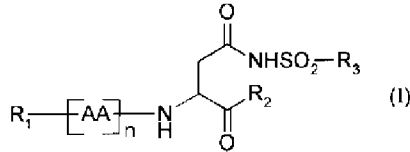
R<sub>2</sub> : 水素原子、ヘテロアリール、低級アルキルなど

R<sub>3</sub> : 水素原子、低級アルキル、アリール、又は-低級アルキレン-アリール基)

## 【特許請求の範囲】

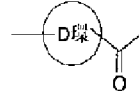
【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるスルホンアミド誘導体又はその塩

## 【化 1】



\*

AA : 置換されていてもよい  $\alpha$ -アミノ酸残基、又は



で示される基

n : 0—3 の整数

D環 : アリール、シクロアルカン、又は、飽和或いは不飽和ヘテロ環

R<sub>2</sub> : 水素原子、ヘテロアリール、低級アルキル又は—CH<sub>2</sub>—X—R<sub>21</sub> 基

R<sub>21</sub> : 水素原子、アルキル、アリール、—低級アルキレン—アリール、ヘテロアリール、—CO—低級アルキル、—CO—ヘテロアリール、—P(O)(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>、又は—SO<sub>2</sub>—R<sub>22</sub>

R<sub>22</sub> : 低級アルキル、アリール、又は—低級アルキレン—アリール基

X : 結合、酸素原子、硫黄原子、又はNR<sub>23</sub>

R<sub>23</sub> : 水素原子、低級アルキル、又はアリール基

R<sub>3</sub> : 水素原子、低級アルキル、アリール、又は—低級アルキレン—アリール基)

【請求項 2】 請求項 1 記載のスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規な IL-1 $\beta$  変換酵素阻害剤として有用なアルキル置換グリシン誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 インターロイキン 1 (以下 IL-1 と略称する) は活性化単球より主に産生される炎症性蛋白であり、多様な働きをするサイトカインである。たとえば、マクロファージ等を刺激し走化性およびプロスタグランジン産生を増大させ、あるいは、多形核白血球を浸潤させる。IL-1 は等電点の異なる二つの型 IL-1 $\alpha$  および IL-1 $\beta$  が存在し、各々分子量 17500 で、アミノ酸レベルで 26% の相同性を示す (March et al., Nature 1985, 315, 641)。いずれの蛋白も分子量 31000 の前駆体として合成され、それらが変換をうけ成熟体に変換される。両蛋白ともに同じ受容体に結合し、種および組織特異的な反応を惹起する (Dinarello, Blood 1991, 77, 1627) が、IL-1 $\alpha$  前駆体、および成熟体が双方ともに生物活性を示すのに対し、IL-1 $\beta$  前駆体は全く生物活性を示さず、受容体に蛋白が結合し生物活性を発現するためには、成熟体へ

\* (式中の記号は、以下の意味を示す。

R<sub>1</sub> : R<sub>11</sub> —B—CO—又は R<sub>11</sub> —B—SO<sub>2</sub>—基

R<sub>11</sub> : 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基

B : 低級アルキレン、低級アルケニレン、—低級アルキレン—O—、又は—低級アルケニレン—O—基

## 【化 2】

の変換が必要である (Mosley et al., J. Biol. Chem. 1987, 262, 2941)。IL-1 $\beta$  前駆体から IL-1 $\beta$  成熟体への変換は細胞質蛋白である IL-1 $\beta$  変換酵素 (以下 ICE と略称する) が司っており、この酵素はヒト単球細胞 THP.1 より単離され (Cenetti et al., Science 1992, 256, 97; Miller et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 18062)、遺伝子がクローニングされている (Thornberry et al., Nature 1992, 356, 768)。ICE は既知のシステインプロテアーゼであり、IL-1 $\beta$  前駆体を Asp27-Gly28 と Asp116-Ala117 の二カ所で切断する。すなわち、ICE 活性を阻害することにより IL-1 $\beta$  前駆体から IL-1 $\beta$  成熟体への変換が妨げられ、IL-1 $\beta$  の活性を阻害することができる。それゆえ ICE 阻害剤が治療薬剤として有効であり得る疾病としては、IL-1 $\beta$  の過剰産生が原因と考えられる疾病、例えば、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、脾炎、乾癬、低血圧性ショック、アルツハイマー病、敗血症ショック、糖尿病、糸球体腎炎、肝炎、クローン病、歯周炎、T 細胞の関与する自己免疫疾患および再灌流傷害などを挙げることができる。最近のいくつかの報告において、ICE とその類似蛋白はアポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めていることがしめされている (Evan, Chemistry and Biology 1994, 1, 137)。このアポトーシスの阻害剤は細胞死の過剰な疾患の治療に有用である。それらの例としては神経変性疾患、AIDS などが挙げられる。ICE により切断される IL-1 $\beta$  前駆体の構造において、切断部位の Asp116 から N 末端側へかけての 4 アミノ酸からなるペプチド (Tyr-Val-Ala-Asp) が、ICE に高い親和性を持つことが知られており、この構造に基づいて多くの阻害剤が合成されている (Ator et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1, 191)。例えば、Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-H (Thornberry et al., 1992 (前出))、あるいは Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-CH<sub>2</sub>OAr (Thornberry et al., Biochemistry, 1994, 33, 3934) など、C 末端部位に求電子性の高いカルボニル基等を持つ化合物が強い ICE 阻害活性を示すことが報告されている。また、ICE 阻害作用の発現には、これらのカルボニル基と共にアスパラギン酸残基のカルボキシル基が重要であり、これまでに知られている化合物の殆どは C

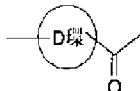
末端部位にこれらの官能基を有している (EP 519748、E P 618223、WO 93/09135、WO 93/16710、WO 95/26958、W O 95/33751、WO95/35308等を参照)。NO 9402064には、前記のカルボキシル基をヒドロキサム酸に置き換えた化合物が開示されている。EP 618223 (特開平6-340691) や、WO 95/35308には、上記カルボン酸に相当する部分に生物学的アイソスター基も可能であるという記述がなされているが、具体的な化合物としてスルホンアミド基を有する化合物は開示されていない。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】ICE阻害剤としては、上記の化合物の他多数の化合物が知られているが、これらのICE阻害作用はなお不十分であった。本発明の目的は、新規なスルホンアミド誘導体及びその塩を提供すること、更にはこれらを含む医薬を提供することである。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題\*

AA: 置換されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基、又は  で示される基

n: 0-3の整数

D環: アリール、シクロアルカン、又は、飽和或いは不飽和ヘテロ環

R<sub>2</sub>: 水素原子、ヘテロアリール、低級アルキル又は-CH<sub>2</sub>-X-R<sub>21</sub> 基

R<sub>21</sub>: 水素原子、アルキル、アリール、-低級アルキレン-アリール、ヘテロアリール、-COO-低級アルキル、-COO-ヘテロアリール、-P(O)(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>、又は-SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub>

R<sub>22</sub>: 低級アルキル、アリール、又は-低級アルキレン-アリール基

X: 結合、酸素原子、硫黄原子、又はNR<sub>23</sub>

R<sub>23</sub>: 水素原子、低級アルキル、又はアリール基

R<sub>3</sub>: 水素原子、低級アルキル、アリール、又は-低級アルキレン-アリール基)

更に本発明は上記スルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。

#### 【0006】

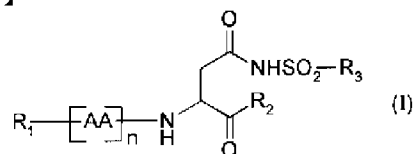
【発明の実施の形態】一般式 (I) で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル (アミル) 基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペ

\*を達成すべく鋭意研究を行ったところ、カルボン酸部分をスルホンアミドに置き換えた新規スルホンアミド誘導体がICEに強い阻害活性を有することを見出し本発明を完成させるに至った。

【0005】即ち、本発明は下記一般式 (I) で示されるアルキル置換グリシン誘導体又はその塩

#### 【化3】

10



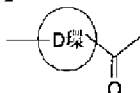
(式中の記号は、以下の意味を示す。

R<sub>1</sub>: R<sub>11</sub>-B-CO-又はR<sub>11</sub>-B-SO<sub>2</sub>-基

R<sub>11</sub>: 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基

B: 低級アルキレン、低級アルケニレン、-低級アルキレン-O-、又は-低級アルケニレン-O-基

#### 【化4】



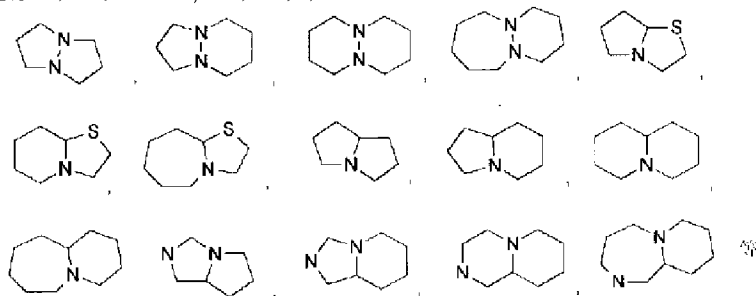
ンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、好ましくは炭素数1乃至3個のアルキル基である。「アルキル基」とは前記低級アルキル基に、更に、炭素数が7~12の直鎖又は分岐状のアルキル基を加えたもの即ち炭素数1乃至12のアルキルを意味する。「低級アルキレン基」は、炭素数1乃至6の低級アルキレン基であり、具体的には、メチレン、エチレン等が挙げられる。「低級アルケニレン基」は炭素数2乃至6の低級アルケニレン基であり、具体的にはビニレン、プロペニレン等が挙げられる。「アリール基」とは、炭素数6~12の芳香族炭化水素基であり、好ましくは、たとえばフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチルなどがあげられる。

「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至4個を含む5又は6員ヘテロアリール基、又はこのヘテロアリール基とベンゼン環或いはヘテロアリール基と縮合した2環系ヘテロアリール基を意味し、該ヘテロアリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラザン、ジオキサゾール、オキサジ

ン、オキサジアジン、ジオキサジン等が挙げられ、ベンゼン環と縮合したヘテロアリールとしてはインドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾフラザン等の環の一価基が挙げられる。ヘテロアリールと縮合したヘテロアリールとしてはイミダゾピリジン、ピリドピリミジン、インドリジン、ピリドピラジン等の環の一価基が挙げられる。好ましい環は、ピリジン、ピリミジン、インドール、キノリン、チオフェン、フラン等である。「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基が1又は2置換したアミノ基を意味する。「シクロアルカン」は炭素数3～10からなる1～3環系3～7員脂環状炭化水素環が好ましく、たとえばシクロプロパン、シクロブタ

10

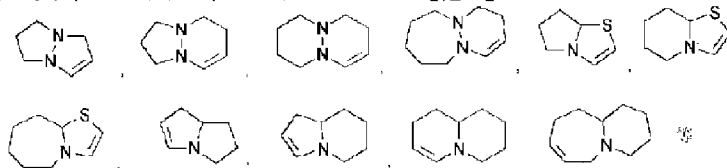
\*



の基が挙げられ、これらは、任意の位置に1乃至複数個のオキシ基を有していてもよい。また、これらがベンゼン環と縮合していてもよく、例えば、テトラヒドロキノリン、インドリン環等が挙げられる。好ましくは他のヘテロ原子として、窒素原子若しくは酸素原子を有する5又は6員飽和ヘテロ環であり、モルホリン、ピペリジン※

※環が好ましい。「不飽和ヘテロ環」は上記飽和ヘテロ環の任意の位置に二重結合を有していてもよい環及び、ヘテロアリールによって定義される基を意味し、飽和ヘテロ環の任意の位置に二重結合を有していてもよい環の具体例としては、

## 【化6】



の基が挙げられる。「置換されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基」は種々の置換基を有していてもよい $\alpha$ -アミノ酸のN末から1個のHを、C末からOHを除いた残基を意味し、その $\alpha$ -アミノ酸とは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、リジン、スレオニン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、プロリン等が挙げられる。また、これらの $\alpha$ -炭素原子は、上記アリール、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。上記の低級アルキル、アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロアリール、及び飽和または不飽和ヘテロ環基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- $O$ -、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、低級アルキル- $C(=O)-O$ -基等が挙げられる。本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体（光学活性体、ジア

40

50

※ン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンである。

【0007】「飽和ヘテロ環」とは、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個有していてもよい5又は8員の1又は2環系飽和ヘテロ環を意味し、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、イソキサゾリジン、イソチアゾリジン、ペルヒドロピリダジン、ペルヒドロピリミジン、トリアゾリジン、ジオキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン環等が挙げられる。2環系飽和ヘテロ環としては、例えば

## 【化5】

ステレオマー等）が存在する。また、本発明化合物はアミド結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。

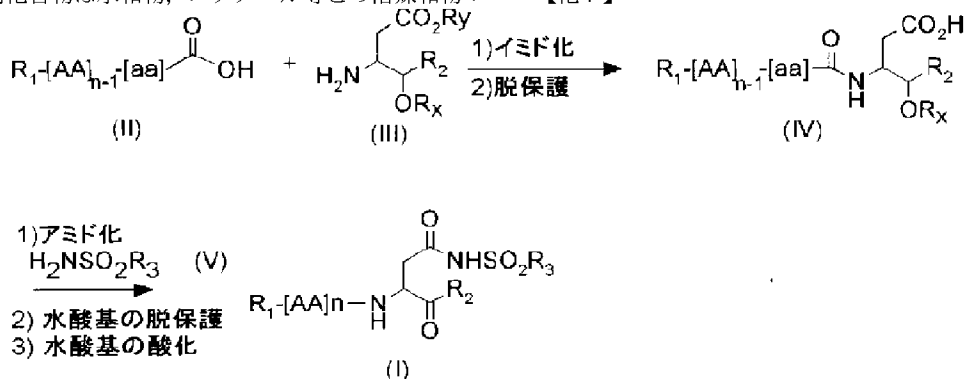
【0008】本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。本発明にはこれらの塩が含まれ、酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の

有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物\*

\*や結晶多形を形成することができる。

【0009】製造法

【化7】



(式中の a a は、A A で定義された基において、カルボキシル基以外の残基を意味する。R x は水酸基の保護基を、R y はカルボキシル基の保護基を意味する。その他の記号は、前記と同様である。)

【0010】(アミド化及びイミド化)カルボン酸化合物を、不活性溶媒(塩化メチレン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)中、-20~60℃で、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤[1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)など]法などにより、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基存在下または非存在下にアミノ化合物と縮合することにより行うことができる。また、一般式(V)で示されるスルホンアミド化合物との反応は、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の塩基存在下に縮合することにより反応させることができる。

(カルボキシル基の脱保護)カルボキシル基の保護基としては、tert-ブチル基やベンジル基などのアルキルエステルが用いられるが、容易かつ選択的に除去できればこれらに限定されるものではない。R y がアルキル基の場合は適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなど)中、酸またはアルカリ性条件下、0~80℃で加水分解することにより行う。R y がtert-ブチル基の場合は、不活性溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジオキサン、酢酸エチルなど)中あるいは無溶媒で、0~50℃で、酸(トリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸など)で処理することによっても行うことができる。R y がベンジル基の場合は、適当な溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなど)中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素雰囲気下あるいはギ酸アンモニウム存在下での水素添加反応によっても行うことができる。

(水酸基の脱保護)水酸基の保護基としては、好ましくはアシル基やアルキルシリル基であるが、容易かつ選択

的に除去できればこれらに限定されるものではない。アルキルシリル基の除去は、適当な溶媒(塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチルなど)中、フッ化水素・ピリジン錯体、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物塩あるいは塩化水素などの酸により行う。カルボン酸エステルの場合にはカルボキシル基の脱保護で述べた方法によって脱保護反応を行う。

(水酸基の酸化)水酸基の酸化反応は、Dess-Martin酸化や、三酸化硫黄-ピリジン錯体または塩化オギザリルなどによる活性化DMSOによる酸化などが用いられる。反応は、適当な溶媒(塩化メチレン、ジクロロエタンなど)中、必要に応じて酸(ジクロロ酢酸など)あるいは塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなど)の存在下、-80℃~100℃で行う。

【0011】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

【0012】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の

注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき0.1～1,000mg、好ましくは0.5～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき0.01～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0013】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法

を参考例として説明する。

#### 【0014】参考例1

(4R)-3-(L-バリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 メチルエステル 一塩酸塩  
(4R)-3-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 メチルエステル7.8gを4M塩化水素-ジオキサン溶液40mlに溶解し、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標題化合物4.5gを白色固体として得た。

#### 参考例2

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ブタン酸 ベンジルエステル

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブタン酸ベンジルエステル2.46gのジメチルホルムアミド25ml溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン1.44gおよびイミダゾール1.35gを加え、室温下6時間反応させた。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～5/1）で精製し、標題化合物3.03gを無色油状物として得た。

#### 【0015】参考例3

1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリン メチルエステル

1-(L-バリル)-L-プロリン メチルエステル一塩酸塩3.21gのテトラヒドロフラン64ml溶液に、氷冷下、2-ナフトイルクロライド2.68gおよびトリエチルアミン4.32mlを加え、そのまま30分間反応させた。反応混合物にリン酸緩衝液(pH7)を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1～1/1）で精製し、標題化合物4.73gを無色泡状物として得た。以下、参考例3と同様にして合成した。

#### 参考例4

(±)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニル酢酸 メチルエステル

#### 参考例5

(4R)-3-[ (E)-シンナモイル-L-バリル]チアゾリジン-4-カルボン酸 メチルエステル

#### 【0016】参考例6

1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロ

ロリン

1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリン メチルエステル 4.65 g のメタノール 93 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 18.3 ml を加え、そのまま 20 時間反応させた。反応液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、水で抽出した。水層を 10% クエン酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、標題化合物 4.64 g を無色泡状物として得た。以下、参考例 6 と同様にして合成した。

参考例 7

(±)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニル酢酸

参考例 8

(4R)-3-[ (E)-シンナモイル-L-バリル]チアゾリジン-4-カルボン酸

【0017】参考例 9

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル) アミノ) ブタン酸 ベンジルエステル

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ブタン酸 ベンジル

エステル 1.2 g のジクロロエタン 12 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 6 ml を加え、そのまま 15 分間反応させた。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にベンゼンを加え再び減圧下濃縮しこの操作を繰り返し、(3S)-3-アミノ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ブタン酸

ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩を粗生成物として得た。1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリン 1.0 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド 一塩酸塩 569 mg、N-メチルモルホリン 0.327 ml、および、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 401 mg を加え、氷冷下、15 分間攪拌した。反応混合物に上記 (3S)-3-アミノ-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ブタン酸 ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩を

テトラヒドロフラン 5 ml とともに加え、室温下 14 時間攪拌し反応させた。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製し、標題化合物 1.05 g を無色油状物として得た。以下、参考例 9 と同様にして合成した。

参考例 10

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-

50

50

50

50

50

50

-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸 ベンジルエステル

参考例 11

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]チアゾリジン-4-カルボニル) アミノ) ブタン酸 ベンジルエステル

【0018】参考例 12

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル) アミノ) ブタン酸

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル) アミノ) ブタン酸 ベンジルエステル

1.03 g より参考例 6 と同様にして標題化合物 820 mg を無色泡状物として得た。以下、参考例 6 と同様にして合成した。

参考例 13

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸

参考例 14

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]チアゾリジン-4-カルボニル) アミノ) ブタン酸

参考例 15

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-N-メタンスルホニル-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル) アミノ) ブタンアミド

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル) アミノ) ブタン酸 220 mg のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液にカルボニルジイミダゾール 122 mg を加え、室温下、3 時間反応させた。反応混合物に氷冷下、メタンスルホンアミド 72 mg および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 0.113 ml を加え、室温下、3 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、標題化合物 162 mg を無色泡状物として得た。以下、参考例 15 と同様にして合成した。

参考例 16

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸

参考例 17

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸

(3S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-{(2RS)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ} ブタン酸



2-フェニルアセチルアミノ}-N-メタンスルホニル  
ブタンアミド

参考例 1 7

(3 S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-  
-( { (4 R)-3-[ (E)-シンナモイル-L-パ  
リル] チアゾリジン-4-カルボニル } アミノ)-N-  
メタンスルホニルブタンアミド

【0020】参考例 1 8

(3 S)-4-ヒドロキシ-N-メタンスルホニル-3-  
-( { 1-[N-(2-ナフトイル)-L-パリル] - 10  
L-プロリル } アミノ) ブタンアミド

(3 S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-N-  
メタンスルホニル-3-( { 1-[N-(2-ナフト  
イル)-L-パリル] -L-プロリル } アミノ) ブタン  
アミド 1 5 1 m g のテトラヒドロフラン 4 m l 溶液に、  
氷冷下、フッ化水素・ピリジン錯体 0. 1 0 m l を加  
え、室温下、1 7 時間反応させた。反応混合物にフッ化  
水素・ピリジン錯体 0. 1 0 m l を加え、さらに 2 時間  
反応させた。反応混合物にリン酸緩衝液 (p H 7) を加  
え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を  
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶  
媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/ギ酸=  
1 0 0 / 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 1 3 0 m g を

無色泡状物として得た。以下、参考例 1 8 と同様にして  
合成した。

参考例 1 9

(3 S)-3-( { (4 R)-3-[ (E)-シンナモ  
イル-L-パリル] チアゾリジン-4-カルボニル } ア  
ミノ)-4-ヒドロキシ-N-メタンスルホニルブタン  
アミド

【0021】参考例 2 0

(3 S)-3-{ (2 R S)-2-[ (E)-3-シン  
ナモイルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-  
ピリジル] -2-フェニルアセチルアミノ } -4-ヒド  
ロキシ-N-メタンスルホニルブタンアミド

(3 S)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-  
-{ (2 R S)-2-[ (E)-3-シンナモイルアミ  
ノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジル] -  
2-フェニルアセチルアミノ } -N-メタンスルホニル  
ブタンアミド 3 3 8 m g の酢酸エチル 5 m l 溶液に、氷  
冷下、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 1. 6 7 m l を加  
え、そのまま 3 0 分間反応させた。反応液にヘキサン  
6. 7 m l を加え、さらに 1 5 分攪拌した。析出した沈  
殿物をろ取して標題化合物 2 6 2 m g を帯黄色粉状物と  
して得た。以下の表にこれらの参考例の物性値を示す。

【0022】

【表 1】

参考例 番号	<sup>1</sup> H-NMR(TMS 内部標準)
1	$\delta$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 0.97(3H,d,J=7.2Hz), 1.04(3H,d,J=6.9Hz), 2.10-2.23(1H,m), 3.17(1H,dd,J=11.7,6.0Hz), 3.42(1H,dd,J=11.7,6.9Hz), 3.67(3H,s), 4.21-4.28(1H,b), 4.55(1H,d,J=9.0Hz), 4.94(1H,dd,J=6.9,6.0Hz), 5.06(1H,d,J=9.0Hz), 8.20-8.30(3H,b)
2	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.02(6H,s), 0.87(9H,s), 1.44(9H,s), 2.63(2H,m), 3.65(2H,s), 4.05(1H,br), 5.06(1H,br), 5.11(2H,s), 7.35(5H,s)
3	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.06(3H,d,J=6.6Hz), 1.15(3H,d,J=6.9Hz), 1.97-2.15(3H,m), 2.21-2.30(2H,m), 3.72-3.81(1H,m), 3.76(3H,s), 3.90-3.98(1H,m), 4.54(1H,dd,J=5.1,8.4Hz), 4.94(1H,dd,J=6.2,8.8Hz), 7.06(1H,d,J=8.5Hz), 7.51-7.59(2H,m), 7.85-7.93(4H,m), 8.32(1H,s)
4	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 3.85(3H,s), 6.22(1H,t,J=7.2Hz), 6.60(1H,d,J=15.5Hz), 6.66(1H,s), 6.77(1H,dd,J=1.7,7.2Hz), 7.32-7.57(10H,m), 7.72(1H,d,J=15.5Hz), 8.51(1H,dd,J=1.7,7.2Hz), 8.56(1H,s)
5	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.02(3H,d,J=6.9Hz), 1.11(3H,d,J=6.9Hz), 2.13-2.24(1H,m), 3.20(1H,dd,J=12.0,4.8Hz), 3.27(1H,dd,J=12.0,6.6Hz), 3.76(3H,s), 4.67(1H,d,J=8.4Hz), 4.82(1H,dd,J=8.7,6.9Hz), 5.08(1H,d,J=8.4Hz), 5.12(1H,dd,J=6.6,4.8Hz), 6.46(1H,d,J=15.9Hz), 6.59(1H,d,J=8.7Hz), 7.33-7.40(3H,m), 7.45-7.51(2H,m), 7.61(1H,d,J=15.9Hz)
6	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.03(3H,d,J=6.6Hz), 1.08(3H,d,J=6.6Hz), 1.98-2.29(5H,m), 3.72-3.78(1H,m), 4.00-4.08(1H,m), 4.56(1H,dd,J=4.4,8.4Hz), 4.89(1H,t,J=8.3Hz), 7.50-7.57(2H,m), 7.66(1H,d,J=8.8Hz), 7.84-7.92(4H,m), 8.36(1H,s)
7	$\delta$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 6.28(1H,t,J=7.2Hz), 6.45(1H,s), 7.00(1H,dd,J=1.7,7.2Hz), 7.32-7.66(12H,m), 8.39(1H,dd,J=1.7,7.2Hz), 9.63(1H,s), 14.47(1H,s)
8	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.97(3H,d,J=6.6Hz), 1.05(3H,d,J=6.6Hz), 2.07-2.21(1H,m), 3.24-3.28(2H,m), 4.68(1H,d,J=8.4Hz), 4.82(1H,dd,J=8.4,8.4Hz), 5.07-5.14(2H,m), 6.48(1H,d,J=15.9Hz), 7.30-7.38(3H,m), 7.45-7.50(2H,m), 7.61(1H,d,J=15.9Hz), 9.40-9.80(1H,b)
9	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.04(3H,s), 0.05(3H,s), 0.90(9H,s), 1.02(3H,d,J=6.6Hz), 1.09(3H,d,J=6.9Hz), 1.75-2.35(5H,m), 2.62-2.66(2H,m), 3.60-3.82(4H,m), 4.30-4.40(1H,m), 4.54(1H,dd,J=3.3,8.4Hz), 4.92(1H,dd,J=6.3,8.7Hz), 5.11(2H,s), 7.00(1H,d,J=9.3Hz), 7.18(1H,d,J=8.7Hz), 7.33-7.37(5H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.84-7.95(4H,m), 8.32(1H,s)

【0023】

【表2】

参考例 番号	<sup>1</sup> H-NMR(TMS 内部標準)
10	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.06(3H,s), 0.07(3H,s), 0.87(9H,s), 2.70-2.79(2H,m), 3.69-3.78(2H,m), 4.45-4.55(1H,m), 5.14(1H,s), 5.17(1H,s), 6.27-6.34(1H,m), 6.53-6.75 (3H,m), 7.06-7.09(1H,m), 7.39-7.48(13H,m), 7.55-7.70(2H,m), 7.78(1H,d,J=15.3Hz), 8.49-8.59(2H,m)
11	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.02(6H,s), 0.88(9H,s), 0.98(3H,d,J=6.6Hz), 1.05(3H,d,J=6.6Hz), 2.09-2.21(1H,m), 2.60(1H,dd,J=15.9,6.6Hz), 2.68(1H,dd,J=15.9,5.7Hz), 3.08(1H,dd,J=11.7,7.2Hz), 3.41(1H,dd,J=11.7,3.9Hz), 3.60(1H,dd,J=10.2,6.0Hz), 3.69(1H,dd,J=10.2,3.9Hz), 4.27-4.40(1H,m), 4.50(1H,d,J=8.7Hz), 4.83(1H,dd,J=8.4,6.6Hz), 4.93-4.98(1H,m), 4.99(1H,d,J=8.7Hz), 5.11(2H,s), 6.44(1H,d,J=15.3Hz), 6.41-6.45(1H,m), 6.95(1H,d,J=8.7Hz), 7.31-7.36(8H,m), 7.44-7.49(2H,m), 7.61(1H,d,J=15.3Hz)
12	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.03(6H,s), 0.87(9H,s), 1.05(3H,d,J=6.9Hz), 1.09(3H,d,J=6.6Hz), 1.92-2.05(2H,m), 2.10-2.35(3H,m), 2.60-2.64(2H,m), 3.62-3.68(3H,m), 3.97-4.02(1H,m), 4.27-4.33(1H,m), 4.52(1H,dd,J=3.3,8.1Hz), 4.88(1H,dd,J=7.8,8.7Hz), 7.19(1H,d,J=8.4Hz), 7.51-7.57(3H,m), 7.85-7.94(4H,m), 8.36(1H,s)
13	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.04(3H,s), 0.05(3H,s), 0.85(9H,s), 2.64-2.83(2H,m), 3.66-3.81(2H,m), 4.45-4.55(1H,m), 6.30(1H,dt,J=3.0,7.2Hz), 6.64-6.86(2H,m), 7.02-7.13(1H,m), 7.39-7.44(9H,m), 7.56-7.60(2H,m), 7.74(1H,dd,J=3.6,15.3Hz), 8.58-8.72(2H,m)
14	$\delta$ (DMSO-d <sub>6</sub> ): -0.04(6H,s), 0.84(9H,s), 0.96(3H,d,J=6.6Hz), 0.97(3H,d,J=6.6Hz), 2.00-2.12(1H,m), 2.21-2.30(2H,m), 3.02(1H,dd,J=11.4Hz,5.4Hz), 3.28(1H,dd,J=11.4,7.2Hz), 3.34-3.56(2H,m), 3.90-4.10(1H,m), 4.49-4.58(1H,m), 4.60(1H,d,J=9.0Hz), 4.74-4.79(1H,m), 5.18(1H,d,J=9.0Hz), 6.83(1H,d,J=15.9Hz), 7.38-7.45(3H,m), 7.46(1H,d,J=15.9Hz), 7.54-7.59(2H,m), 7.97-8.01(1H,m), 8.39-8.43(1H,m)
15	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.05(3H,s), 0.07(3H,s), 0.89(9H,s), 1.04(3H,d,J=6.6Hz), 1.11(3H,d,J=6.6Hz), 1.85-2.32(5H,m), 2.45-2.80(2H,m), 3.23(3H,s), 3.60-3.80(3H,m), 3.95-4.05(1H,m), 4.15-4.26(1H,m), 4.30-4.45(1H,m), 4.85-5.00(1H,m), 7.18(1H,m), 7.37-7.39(1H,m), 7.52-7.58(2H,m), 7.84-7.97(4H,m), 8.39(1H,s)

【0024】

【表3】

参考例 番号	<sup>1</sup> H-NMR(TMS 内部標準)
16	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.03-0.05(6H,m), 0.84-0.85(9H,m), 2.54-2.84(1H,m), 3.18-3.30(4H,m), 3.65-3.80(2H,m), 4.16-4.40(1H,m), 6.28-6.44(2H,m), 6.75-6.85(2H,m), 7.40-7.51(10H,m), 7.60-7.65(2H,m), 7.76(1H,d,J=15.3Hz), 8.63(1H,d,J=7.2Hz)
17	$\delta$ (DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.03(6H,s), 0.86(9H,s), 0.92(3H,d,J=6.6Hz), 0.97(3H,d,J=6.6Hz), 1.98-2.08(1H,m), 2.39(1H,dd,J=15.6,7.3Hz), 2.55(1H,dd,J=15.6,6.4Hz), 2.97(1H,dd,J=11.8,5.4Hz), 3.24(1H,dd,J=11.8,7.4Hz), 3.20(3H,s), 3.50-3.53(2H,m), 4.10-4.22(1H,m), 4.51(1H,dd,J=8.8,8.8Hz), 4.59(1H,d,J=8.8Hz), 4.78(1H,dd,J=7.4,5.4Hz), 5.18(1H,d,J=8.8Hz), 6.81(1H,d,J=15.6Hz), 7.37-7.45(3H,m), 7.44(1H,d,J=15.6Hz), 7.53-7.58(2H,m), 7.82-7.86(1H,m), 8.38-8.42(1H,m), 11.7-11.8(1H,b)
18	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.05(3H,d,J=6.6Hz), 1.09(3H,d,J=6.6Hz), 1.86-2.26(5H,m), 2.50-2.80(2H,m), 3.21(3H,s), 3.60-3.90(3H,m), 3.98-4.08(1H,m), 4.17-4.32(2H,m), 4.54-4.66(2H,m), 4.84(1H,t,J=8.1Hz), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.35-7.58(3H,m), 7.84-8.01(4H,m), 8.40(1H,s)
19	$\delta$ (DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.91(3H,d,J=6.6Hz), 0.97(3H,d,J=6.6Hz), 2.10-2.20(1H,m), 2.48-2.52(2H,m), 2.72(3H,s), 3.02(1H,dd,J=11.4,6.6Hz), 3.27(1H,dd,J=11.4,7.8Hz), 3.33-3.38(2H,m), 3.91-4.00(1H,m), 4.18(1H,dd,J=8.7,4.8Hz), 4.56(1H,dd,J=8.1,8.1Hz), 4.68(1H,d,J=8.7Hz), 4.74(1H,dd,J=6.9,6.9Hz), 5.17(1H,d,J=8.7Hz), 6.83(1H,d,J=15.6Hz), 7.35-7.47(4H,m), 7.58-7.60(2H,m), 7.84-7.88(1H,m), 8.37-8.42(1H,m)
20	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 2.50-3.50(5H,m), 3.59-3.75(2H,m), 4.22-4.40(1H,m), 6.24-7.00(4H,m), 7.35-7.50(10H,m), 7.53-7.60(2H,m), 7.71(1H,d,J=15.9Hz), 8.52-8.59(1H,m)

## 【0025】実施例1

(3S)-N-メタンスルホニル-3-({1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル}アミノ)-4-オキソブタンアミド

(3S)-4-ヒドロキシ-N-メタンスルホニル-3-({1-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-L-プロリル}アミノ)ブタンアミド 123mg のジクロロエタン 5ml 溶液に、氷冷下、Dess-Martin試薬 286mg を加え、そのまま 20 分間、さらに室温で 1 時間反応させた。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を分取 TLC (クロロホルム/メタノール/ギ酸=100/10/1) で精製し、標題化合物 27mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98-1.06(6H,m), 1.98-2.45(5H,m), 2.52-3.02(2H,m), 3.26(3H,s), 3.62-3.75(1H,m), 3.98-4.17(2H,m), 4.48-4.60(1H,m), 4.63-4.76(1H,m), 5.55-5.74(1H,m), 7.20-7.59(4H,m), 7.80-7.95(4H,m), 8.31-8.39(1H,s)

IR(KBr): 1747, 1626, 1527, 1360, 1211, 1159cm<sup>-1</sup>

以下、実施例 1 と同様にして合成した。

## 実施例 2

(3S)-3-({(2RS)-2-[(E)-3-シナモイルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-2-フェニルアセチルアミノ}-N-メタンスルホニル-4-オキソブタンアミド

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50-3.43(5H,m), 4.50-4.80(1H,m), 6.22-7.00(5H,m), 7.33-7.50(9H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.72(1H,d,J=15.6Hz), 8.51-8.69(2H,m)

IR(KBr): 1680, 1645, 1589, 1360, 1211, 1159cm<sup>-1</sup>

## 【0026】実施例 3

(3S)-3-({(4R)-3-[(E)-シナモイル-L-バリル]チアゾリジン-4-カルボニル}アミノ)-N-メタンスルホニル-4-オキソブタンアミド

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.01-1.10(6H,m), 2.08-2.22(1H,m), 2.45-2.84(2H,m), 3.06-3.41(5H,m), 4.14-4.92(4H,m), 5.20-5.35(1H,m), 5.52-5.77(1H,m), 6.66-6.77(1H,m), 7.35-7.42(3H,m), 7.51-7.60(2H,m)

IR(KBr) 1747, 1657, 1622, 1533cm<sup>-1</sup>

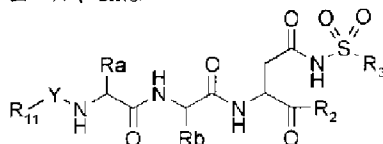
前記の実施例以外に以下に本発明の別の化合物を表に示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記

載した合成経路と方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。なお、表中、Meはメチル、Prはプロピル、Buはブチル、Phはフェニル、Bnは＊

＊ベンジルを意味する。

【0027】

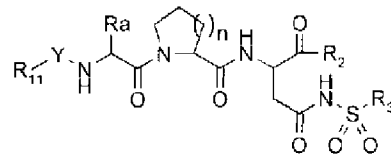
【表4】

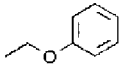
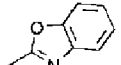
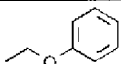
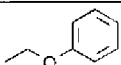
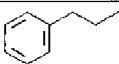
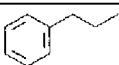
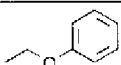
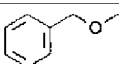
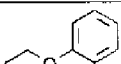
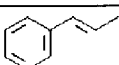
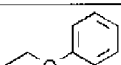
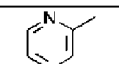
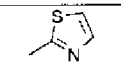
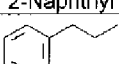


No	R <sub>11</sub>	Y	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	Me	H	Me
2	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	Me	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
3	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	Me		Me
4	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	tert-Bu	Me	H	Me
5	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	tert-Bu	Me		Me
6	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	Me		Me
7	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	Me		Me
8		CO	2-Pr	Me	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
9		CO	2-Pr	Me		Me
10		CO	2-Pr	Me		Me
11		CO	2-Pr	Me		Me
12		CO	2-Pr	Me		Me
13	2-Naphthyl	CO	2-Pr	Me	H	Et
14		CO	2-Pr	Me		Et

【0028】

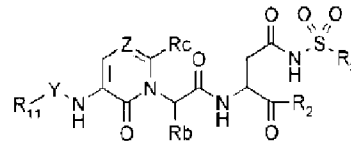
【表5】



No	R <sub>11</sub>	Y	R <sub>a</sub>	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
15	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	1	H	Me
16	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	1	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
17	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	1		Me
18	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	1		Me
19	2-Naphthyl	CO	2-Pr	2	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
20	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	tert-Bu	1		Me
21	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	2-Pr	1		Me
22		CO	2-Pr	1	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
23		CO	2-Pr	1		Me
24		CO	2-Pr	1		Me
25		CO	tert-Bu	1		Me
26		CO	2-Pr	1		Me
27	2-Naphthyl	CO	2-Pr	1	H	Et
28		CO	2-Pr	1	H	Et

【0029】

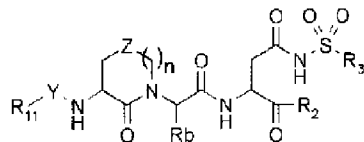
【表6】



No	$R_{11}$	$Y$	$Z$	$R_c$	$R_b$	$R_2$	$R_3$
29	2-Naphthyl	CO	CH	H	Me	H	Me
30	2-Naphthyl	CO	CH	H	Me	$CH_2O(CH_2)_5CH_3$	Me
31	2-Naphthyl	CO	CH	H	Me		Me
32	2-Naphthyl	CO	CH	H	Ph	$CH_2O(CH_2)_5CH_3$	Me
33		CO	CH	H	Me	H	Me
34		CO	CH	Bu	H	$CH_2O(CH_2)_5CH_3$	Me
35		CO	CH	Bu	H		Me
36		CO	N	Bu	H	H	Me
37		CO	CH	H	Pr		Me
38		CO	CH	Bu	H	H	Me
39		CO	N	Bn	H	$CH_2O(CH_2)_5CH_3$	Me
40		CO	CH	H	Pr	H	Me
41		CO	N	Me	H	H	Me
42	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	CH	Bn	H		Me
43	2-Naphthyl	SO <sub>2</sub>	N	Bu	H		Me
44	2-Naphthyl	CO	CH	H	Bu	H	Et

【0030】

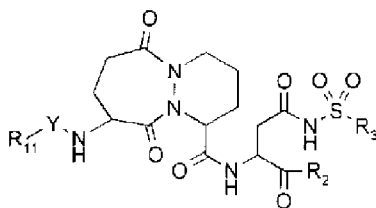
【表7】



No	R <sub>11</sub>	Y	Z	n	Rb	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
45	2-Naphthyl	CO	CH <sub>2</sub>	1	Me	H	Me
46	2-Naphthyl	CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	H	Me
47	2-Naphthyl	CO	NH	2	Me	H	Me
48		CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	H	Me
49		CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Me
50		CO	CH <sub>2</sub>	2	Me		Me
51		CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	H	Me
52		CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	H	Me
53	2-Naphthyl	CO	CH <sub>2</sub>	2	Me	H	Me

【0031】

【表8】



No	R <sub>11</sub>	Y	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
54	2-Naphthyl	CO	H	Me
55		CO	H	Me
56		CO	H	Me
57	2-Naphthyl	CO	H	Et

【0032】

【発明の効果】本発明化合物は、強い I C E 阻害作用を示す化合物である。従って、本発明化合物は、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、膵炎、乾癬、低血圧性ショック、アルツハイマー病、敗血症ショック、糖尿病、糸球体腎炎、肝炎、クローン病、歯周炎、T細胞の関与する自己免疫疾患および再灌流傷害など、また、神経変性疾患、AIDS にも有用である。本発明化合物の I C E に対する作用は、次の様にして評価され、確認されたものである。

【0033】1. IL-1β変換酵素阻害活性

IL-1β変換酵素反応液 (20 mM HEPES・水酸化ナトリウム緩衝液 pH 7.5, 10 %スクロース, 1 mM EDTA, 1 % CHAPS および 2.5 mM DTTを含む) を調製した。種々の濃度の被験化合物 (本発明化合物) あるいは反応液 (60 μl), ヒ

20 ト組み換え型 IL-1β変換酵素液 (60 μl) および種々の濃度の Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-AFC 溶液 (180 μl) を加えて 37 °C にて反応させた。励起波長 395 nm および測定波長 515 nm で蛍光強度を測定することにより、IC<sub>50</sub> 値を算出した。なお、上記実験方法中 HEPES は 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸、EDTA はエチレンジアミン四酢酸、CHAPS は 3-[(3-コラジドプロピル)-ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホン酸、DTT はジチオスレイトールおよび Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-AFC は アセチル-L-チロシル-L-バリン-L-アラニン-L-アスパラギン酸-4-トリフルオロクロマリル-7-アミドを表わす。

30

【0034】2. IL-1β産生阻害作用

ヘパリン処理した正常人末梢血をデキストランに混合し赤血球を除去後、フィコール・パークに重層し遠心操作により単核球を分離し、分離した単核球細胞を 5% 牛胎児血清, 100 U/ml ペニシリン, 100 μg/ml ストレプトマイシン, 20 μM メルカプトエタノールを加えた RPMI-1640 培地 (ギブコ社) に浮遊させて細胞数 1×10<sup>6</sup> cell/ml に調製した。調製した細胞浮遊液 1 ml, および被験化合物 (本発明化合物) の上記培地溶液 100 μl をマイクロプレート (平底 24 穴, 住友ベークライト社) に添加し, 5 % CO<sub>2</sub> インキュベーターで 15 分培養後, リポ多糖 (E. coli serotype 055:B5 コスモバイオ社) を最終濃度 20 μg/ml で加え, 24 時間培養した。被験化合物の培地溶液は検体を DMSO で溶解後, DMSO の最終濃度が 0.1 % 以下になるように上記培地溶液で希釈することにより調製した。培養後細胞上清中で IL-1β (pg/ml) を ELISA キット (ケイマン社) で測定し, 50 % 抑制率 (IC<sub>50</sub> 値, μM) を算定した。その結果本発明化合物は、強い I C E 阻害作用を示した。

40



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/425

A E D

A 6 1 K 31/425

A E D

31/44

A B N

31/44

A B N

31/445

A A M

31/445

A A M

31/505

A D P

31/505

A D P

31/55

A C V

31/55

A C V

C 0 7 D 239/47

C 0 7 D 239/47

Z

263/56

263/56

277/24

277/24

417/14

2 0 7

417/14

2 0 7

487/04

1 4 9

487/04

1 4 9

C 0 7 K 5/083

C 0 7 K 5/083

// C 0 7 C 311/51

C 0 7 C 311/51

(72)発明者 米徳 康博

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 寺井 嘉哉

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 竹内 誠

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内